



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0002004

(43) 공개일자 2007년01월04일

(21) 출원번호 10-2006-7018523

(22) 출원일자 2006년09월11일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년09월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/008147

(87) 국제공개번호 WO 2005/089726

국제출원일자 2005년03월11일

국제공개일자 2005년09월29일

(30) 우선권주장 60/552,499 2004년03월12일 미국(US)

(71) 출원인 스미스클라인비이참피엘시이
영국 티더블유8 9지스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980

(72) 발명자 브라운, 아드리안
영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
이언스 파크 사우쓰
마켓슨, 다니엘, 엔.
영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
이언스 파크 사우쓰
매튜스, 웨인, 엠.
영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
이언스 파크 사우쓰
맥알리스터, 스티븐, 마크
영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈 사
이언스 파크 사우쓰
레이비, 로널드, 케이., 주니어
미국 19426 펜실바니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250

(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 약제학적 제제

(57) 요약

본 발명은 다수의 약물 물질을 함유하는 서브-유니트를 포함하는 단일 또는 다요소 약제학적 제형의 용융 압출 및 사출 성형에 적절한, 신규의 약제학적으로 허용가능한 중합체 조성물에 관한 것으로, 캡슐 구획 및(또는) 고체 서브-유니트는 약물 물질을 함유하는 고체 매트릭스 중합체를 포함하고, 서브-유니트는 조립된 제형으로 함께 연결되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

약 10 내지 약 80% w/w의 양으로 존재하는 유드라지트(Eudragit) RL 100 또는 RS 100; 약 20% 내지 약 70% w/w의 총량으로 존재하는 1종 이상의 용해 조절 부형제; 약 5% 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하는 활택제; 및 임의로 0 내지 약 10%의 양으로 존재하는 계면활성제, 0 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 가소화제 및(또는) 0 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 가공제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 유드라지트가 RL 100인 조성물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 유드라지트 RL 100이 약 15 내지 약 50% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 4.

제 2항에 있어서, 유드라지트 RL 100이 약 20 내지 약 40% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 계면 활성제가 2% w/w 미만의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 계면 활성제가 소듐 도데실 설페이트이거나 또는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 조성물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 활택제가 스테아릴 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트(GMS), 활석, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 무정형 규산, 또는 혼연 실리카; 및 그의 배합물 또는 혼합물인 조성물.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 활택제가 약 10 내지 30% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 활택제가 스테아릴 알코올인 조성물.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 스테아릴 알코올이 약 10 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 11.

제 1항에 있어서, 활택제가 스테아릴 알코올인 조성물.

청구항 12.

제 11항에 있어서, 스테아릴 알코올이 약 10 내지 약 15% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 용해 조절 부형제가 팽윤성 고체인 조성물.

청구항 14.

제 13항에 있어서, 팽윤성 고체가 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 셀룰로오스 유도체; 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 또는 다른 하이드록시알킬셀룰로오스 유도체, 및 그의 배합물 또는 혼합물인 조성물.

청구항 15.

제 13항에 있어서, 팽윤성 고체가 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 중 적어도 하나, 및 그의 배합물 또는 혼합물인 조성물.

청구항 16.

제 1항에 있어서, 용해 조절 부형제가 약 30% 내지 약 80% w/w의 총량으로 존재하되, 각각은 상이한 분자량을 갖는 하이드록시프로필 셀룰로오스 중합체의 혼합물(blend)로 구성되어 있는 조성물.

청구항 17.

제 1항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스 중합체의 혼합물이 클루셀(Klucel) EF 및 클루셀 JF, 또는 클루셀 EF, EJ 및 GF, 또는 클루셀 JF 및 GF인 조성물.

청구항 18.

제 1항에 있어서, 용해 조절 부형제가 비-환원성 당, 저분자 용질, 또는 수용성 충전제인 조성물.

청구항 19.

제 18항에 있어서, 저분자 용질 또는 당이 자일리톨, 만니톨, 락토오스, 전분, 또는 염화나트륨, 또는 그의 배합물 또는 혼합물인 조성물.

청구항 20.

제 1항에 있어서, 용해 조절 부형제가 봉해제인 조성물.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 봉해제가 글리콜산 나트륨 전분, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈(가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈), 코포비돈, 폴리비닐 피롤리돈; 및 그의 배합물 또는 혼합물인 조성물.

청구항 22.

제 1항에 있어서, 가소화제가 트리에틸 시트레이트(TEC), 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트(ATEC), 아세틸 트리부틸 시트레이트(ATBC), 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트(DBS), 디에틸 프탈레이트, 비닐 피롤리돈 글리콜 트리아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 또는 피마자유; 및 그의 배합물 또는 혼합물인 조성물.

청구항 23.

제 1항에 있어서, 가공제가 활석인 조성물.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 가공제가 약 1 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 25.

제 1항에 있어서, 흡수 증진제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 흡수 증진제가 키토산, 레시틴, 락틴, 수크로오스 지방산 에스테르, 비타민 E-TPGS; 및 그의 배합물 또는 그의 혼합물인 조성물.

청구항 27.

약 15 내지 50% w/w의 양으로 존재하는 유드라지트 RL 100, 스테아릴 알코올인 활택제, 및 하이드록시프로필 셀룰로오스 유도체인 1종 이상의 용해 조절 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28.

제 27항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스가 상이한 분자량을 갖는 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼합물인 조성물.

청구항 29.

제 28항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼합물이 클루셀 EF 및 클루셀 JF인 조성물.

청구항 30.

제 1항 또는 제 17항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼합물이 클루셀 JF 및 클루셀 GF인 조성물.

청구항 31.

제 1항 또는 제 17항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼합물이 클루셀 EF 및 클루셀 GF인 조성물.

청구항 32.

제 28항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼합물의 각 하이드록시프로필 셀룰로오스가 동일한 % w/w인 조성물.

청구항 33.

제 28항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼합물이 약 32% w/w인 조성물.

청구항 34.

제 27항에 있어서, HPC가 약 50% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 35.

제 27항에 있어서, 흡상제(wicking agent)를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 36.

제 35항에 있어서, 흡상제가 락토오스인 조성물.

청구항 37.

제 36항에 있어서, 락토오스가 약 13% w/w의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 38.

하기 각 번호의 조성을 포함하는 성형된 캡슐 셀을 위한 억제학적 조성물.

번호	제제	% w/w
1	유드라지트 RL 100	25.00
	클루셀 GF	50.00
	락토오스	13.00
	스테아릴 알코올	12.00
2	유드라지트 RL 100	35.00
	클루셀 EF	40.00
	락토오스	13.00
	스테아릴 알코올	12.00
3	유드라지트 RL 100	25.00
	클루셀 EF	63.00
	스테아릴 알코올	12.00
4	유드라지트 RL 100	25.00
	클루셀 EF	31.50
	클루셀 JF	31.50
	스테아릴 알코올	12.00
5	유드라지트 RL 100	25.00
	클루셀 EF	50.00
	락토오스	13.00
	스테아릴 알코올	12.00
6	유드라지트 RL 100	25.00
	클루셀 EF	61.00
	스테아릴 알코올	12.00
	이산화티탄	2.00
7	유드라지트 RL 100	24.00
	클루셀 EF	50.00
	스테아릴 알코올	12.00
	숙신산	13.00
8	유드라지트 RL 100	24.00
	클루셀 EF	50.00
	락토오스	13.00
	스테아릴 알코올	12.00
	SDS	1.00
9	유드라지트 RL 100	21.60
	유드라지트 RS 100	2.40
	클루셀 EF	32.00
	클루셀 JF	32.00
	스테아릴 알코올	12.00
10	유드라지트 RL 100	2.40
	유드라지트 RS 100	21.60
	클루셀 EF	32.00
	클루셀 JF	32.00
	스테아릴 알코올	12.00

청구항 39.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물을 갖는 사출 성형된 캡슐 셀, 링커 또는 스페이서.

청구항 40.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물을 갖는 다요소(multicomponent) 사출 성형된 캡슐 셀, 링커 또는 스페이서.

청구항 41.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물을 갖는, 접합(welded)되거나 기계적으로 연결된 다요소 사출 성형된 캡슐 쉘, 링커 또는 스페이서.

청구항 42.

다수의 서브-유니트를 포함하며, 각각의 서브-유니트는

- a) 캡슐 구획에 함유된 약물 물질의 방출을 위해 환자의 위장관 환경하에서 용해될 수 있거나 붕해될 수 있는 약물 물질-함유 캡슐 구획, 및
- b) 약 15 내지 80% w/w의 양으로 존재하는 유드라지트 RL 100 또는 RS 100, 약 30% 내지 약 70% w/w의 양으로 존재하는 1종 이상의 하이드록시프로필 셀룰로오스를 포함하고 약물 물질을 함유하는 고체 매트릭스로부터 선택되되, 상기 중합체는 고체 매트릭스내 함유된 약물 물질의 방출을 위해 환자의 위장관 환경하에서 용해될 수 있거나, 분산될 수 있거나 또는 붕해될 수 있고, 적어도 환자에게 투여되기 전에는 서브-유니트가 조립된 제형(dosage form)으로 함께 접합되거나 기계적으로 연결되는 것인, 다요소 약제학적 제형.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 고체 매트릭스는 또한 약 10 내지 약 25% w/w의 양으로 존재하는 활택제를 포함하는 다요소 약제학적 제형.

청구항 44.

제 42항에 있어서, 서브-유니트 중 적어도 하나는 벽 두께가 약 0.1-0.8mm 범위인 약물 물질-함유 캡슐 구획인 제형.

청구항 45.

제 42항에 있어서, 서브-유니트 중 적어도 하나는 실질적으로 즉시 방출형 서브-유니트인 제형.

명세서

기술분야

본 발명은 신규의 약제학적으로 허용가능한 중합체 혼화물(blend)을 사용하는 사출 성형된 단일 또는 다요소(multicomponent) 제형(dosage form)의 제제에 관한 것이다.

배경기술

다양한 타입의 약제학적 제형이 경구 투여용으로서 공지되어 있다. 약제학적 캡슐은 일반적으로 경구 투여용으로서 잘 공지되어 있다. 캡슐 벽을 위한 다른 물질, 예로서, 전분 및 셀룰로오스계 중합체 또한 공지되어 있지만, 상기 캡슐은 일반적으로 약제학적으로 허용가능한, 예를 들면, 젤라틴과 같은 경구 섭취가능한(orally ingestible) 중합체 물질의 외피 벽을 포함한다. 상기 캡슐은 일반적으로 캡슐 성형기상에 필름을 제조한 후 건조시킴으로써 제조된 연결 벽을 갖는다. 사출 성형에 의해 제조된 경질 벽 캡슐 또한 공지되어 있고, 예를 들면, US 특허 4,576,284; US 4,591,475; US 4,655,840; US 4,738,724; US 4,738,817 및 US 4,790,881(모두 워너 램버트(Warner Lambert))를 참조한다. 상기 문헌들은 젤라틴, 전분 및 다른 중합체로 제조된 특이적인 구조를 갖는 캡슐, 및 친수성 중합체-물 혼합물의 사출 성형에 의해 캡슐을 제조하

는 방법을 기술하고 있다. US 특허 4,576,284는 캡슐을 밀폐하고 동 위치에서 성형에 의해 충전된 캡슐상에 형성된 캡과 함께 제공되는, 상기와 같은 캡슐을 구체적으로 기술한다. US 특허 4,738,724는 광범위한 경질 캡슐 형상 및 부품을 기술한다.

각 구획이 상이한 약물 물질 방출 특징을 갖거나 또는 예를 들면 상이한 약물 물질 또는 제제를 함유하는 종류의 것을 포함하는, 다중-구획 캡슐 또한 예를 들면, 다른 것들 중에서도 US 4,738,724(위너 램버트); US 5,672,359(유니버시티 오브 켄터키(University of Kentucky)); US 5,443,461(알자 코퍼레이션(Alza Corp.)); WO 95/16438(코르텍스 리미티드(Cortecs Ltd.)); WO 90/12567(헬민톨로지 인스티튜트(Helminthology Inst.)); DE-A-3727894, 및 BE 900950(위너 램버트); FR 2524311, 및 NL 7610038(타판호니 NV(Tapanhony NV)); FR 1,454,013(플루리팜(Pluripharm)); US 3,228,789(글래스만(Glassman)); 및 US 3,186,910(글래스만)에 공지되어 있다. US 4,738,817은 수-가소화된(water-plasticized) 젤라틴으로 제조되고, US 3,228,789 및 US 3,186,910의 것과 유사한 구조를 갖는 다중 구획 캡슐을 기술하고 있다. US 4,738,817('817)(위트웨르(Wittwer) 등), US 4,790,881('881)(위트웨르 등) 및 EP 0 092 908(위트웨르 에프.)은 모두 젤라틴 및 다른 부형제로 제조된 사출 성형 캡슐을 개시한다. '817호 및 '881에서 위트웨르 등은 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP)와 같은 다른 친수성 중합체 및 폴리비닐피롤리돈으로 캡슐을 제조하였다. US 4,790,881 및 EP 0 091 908은 일반적으로 아크릴레이트 및 메타크릴레이트(유드라지트(Eudragit))를 비롯한, 사용하기에 적절한 장용 특성을 갖는 다른 중합체를 제한하였지만, 어느 것도 입증되지 않았고 구체적으로 설명되지도 않았다.

약물 물질이 고용체로서 분산되거나, 포매되거나 용해되어 있는, 고체 중합체의 매트릭스를 포함하는 약제학적 제형 또한 공지되어 있다. 상기 매트릭스는 사출 성형법에 의해 형성될 수 있다. 이 기술은 문헌 [Cuff G, and Raouf F, Pharmaceutical Technology, June(1998) pages 96-106]에 논의되어 있다. 상기 제형을 위한 몇몇 특정 제제는 US 4,678,516; US 4,806,337; US 4,764,378; US 5,004,601; US 5,135,752; US 5,244,668; US 5,139,790; US 5,082,655; US 5,552,159; US 5,939,099; US 5,741,519; US 4,801,460; US 6,063,821; WO 99/27909; CA 2,227,272; CA 2,188,185; CA 2,211,671; CA 2,311,308; CA 2,298,659; CA 2,264,287; CA 2,253,695; CA 2,253,700; 및 CA 2,257,547에 개시되어 있다.

US 특허 5,705,189는 약물 물질 코팅 및 캡슐 제조시에 열가소화제로서 사용하기 위한, 메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트 및 메틸 아크릴레이트의 공중합체 군에 관한 것이다. 사출 성형법에 의해 발생하는 비틀림(warping) 또는 다른 변형과 관련된 캡슐 형성 품질에 대한 정보는 제시되어 있지 않다. 그 안에 존재하는 유체의 점도/온도 지수에 대해서는 어떠한 진단 속도 데이터도 제시되어 있지 않다.

약제학적으로 허용가능한 중합체 혼화물이 열 용융에 의해 적절한 제형으로 압출되거나, 또는 적절한 제형으로 사출 성형되며, 캡슐과 같은 다중 구획일 수 있는 약제학적 제형을 제조하는 것 또한 바람직할 수 있다. 제형으로서 상기의 약제학적 중합체 조성물은 각 구역에 대해 성형될 적절한 중합체(들)를 간단히 선택함으로써 이루어질 수 있는 신속한 용해, 즉시형, 지연적, 박동성(pulsatile) 또는 조절형 방출을 포함할 수 있는 편리한 제형이 선택될 수 있도록, 활성제를 함유하는 각 세그먼트에 대해 구별되는 물리-화학적 특성을 제공할 수 있다.

발명의 요약

본 발명은 신규한 약제학적 조성물, 용융 압출 기술에서 및 사출 성형된 캡슐 셀(shell), 링커, 스페이서 제조에서 상기 조성물의 용도, 다요소 사출 성형된 캡슐 셀, 링커 또는 스페이서, 다요소 약제학적 제형, 및 본 출원의 청구 범위 및 명세서에서 정의된 바와 같은 다른 측면을 제공한다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 제형중 약제학적으로 허용가능한 중합체 및 적절한 부형제의 신규한 제제 또는 조성물을 사용하여, 환자의 특정 투여 요건에 대하여 적합해진 제형에 특히 보다 우수한 가요성을 제공하는, 대안적인 개선된 약제학적 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 사출 성형에 의해 신규의 약제학적으로 허용가능한 중합체 혼화물을 포함하는, 다요소 제형을 생산하는 방법을 제공하는 것이다. 상기 다요소 제형은 그에 따른 방출을 위해 약제학적으로 허용가능한 활성제, 또는 활성제들을 함유하는데 적절하다.

본 발명에 따라, 바람직하게, 유드라지트 RL 100 또는 유드라지트 RS 100 또는 그의 조합물을 포함하는 조성물과 함께, 용융 압출 조성물, 및 사출 성형된 캡슐 셀, 및(또는) 링커를 제공한다.

캡슐 또는 링커는 고체 매트릭스를 포함하고, 바람직하게, 약 10 내지 80% w/w의 양으로 존재하는 유드라지트 RL 100, 및 약 30 내지 약 70% w/w의 하이드록시프로필 셀룰로오스 유도체, 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼화물을 포함한다.

조성물은 임의로 약 0% w/w 내지 약 30% w/w의 양으로 존재하는 용해-조절 부형제; 약 30% w/w 이하의 양으로 존재하는 활택제; 약 10% w/w 이하의 양으로 존재하는 가소화제, 및 약 10% w/w 이하의 양으로 존재하는 가공제를 포함한다.

대체 실시태양에서, 약제학적 제형은 각각이 약물 물질-함유 캡슐 구획인 다수의 서브-유니트를 포함한다. 이 경우, 각 구획은 바람직하게 약제학적으로 허용가능한 중합체 물질로 제조된 벽에 의해, 적어도 하나의 인접 구획으로부터 물리적으로 분리된다. 서브-유니트 중 적어도 하나는 약물 물질-함유 캡슐 구획인 경우에, 그의 벽 두께는 약 0.1-0.8mm의 범위이다. 또 다른 실시태양에서, 벽 두께는 약 0.3-0.8mm의 범위이다.

본 발명의 다요소 제형은 상이한 방출 특성을 갖는 상이한 제형의 다양한 조합으로 구성될 수 있다는 점에서 고도의 다양성을 제공한다. 예를 들면, 서브-유니트는 실질적으로 즉시 방출형 서브-유니트, 지효성(sustained) 방출 서브-유니트 또는 박동성 방출형 서브-유니트일 수 있다.

본 발명의 다른 목적 및 잇점은 하기 설명으로부터 자명하게 될 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 약제학적으로 허용가능한 중합체 및 부형제의 신규한 조성물에 관한 것으로서, 중합체 조성물은 예로서, 적층형 또는 다요소 제형과 같이, 임의로 함께 사용될 수 있는 하나 이상의 성분들로 사출 성형될 수 있다. 중합체 혼화물은 경구 투여용 활성제 또한 함유할 수 있는 단일 성분으로 사출 성형될 수 있음을 인지한다.

본 발명은 또한 본원에서 기술된 바와 같은 신규의 약제학적으로 허용가능한 중합체 혼화물을 포함하는 성분상에 약제학적으로 허용가능한 필름 코팅을 적용하는 것에 관한 것이다. 본 분야에 잘 공지되어 있는 바와 같이, 필름 코팅은 지연 방출형 제제, 또는 pH 조절형 제제일 수 있다. 하나의 적절한 코팅은 오파드리(Opadry), 및 또는 유드라지트 L30D-55이다. 예를 들면, L30D-55을 작용시키는 것으로 대표되는 장용 코트는 예로서, GMP 에어로코터 칼럼 코터(Aerocoater column coater)와 같은 표준 장치를 사용하여 적용될 수 있다. 상기 성분의 중량 증가(weight gain)는 명목상 약 3% 내지 약 5% w/w이다.

본원의 약제학적으로 허용가능한 중합체 혼화물은 일정한 용해 프로파일을 제공하도록 고안되었다.

적절한 다요소 제형은 그의 전문이 본원에 참고로 인용된, 2001년 2월 8일자로 WO 01/08666로서 공개된, 2000년 7월 27일자 출원 PCT/EP00/07295에 개시되어 있다.

본 발명의 제형의 부품들, 예로서, 캡슐 구획 벽, 고체 서브-유니트, 또는 밀폐장치(closure) 또는 링커는 일반적으로, 예를 들면, 경구 섭취하기에 안전한 것으로 간주되며 상기 기술한 캡슐 구획 벽, 고체 서브-유니트, 또는 밀폐장치(closure) 또는 링커의 필요한 형상으로 형성될 수 있는, 약제학적으로 허용가능한 중합체 혼화물(및 접착성 접합(weld)이 형성되는 경우, 접착성 물질)을 포함할 수 있다. 중합체 물질을 원하는 형상으로 형성하는 바람직한 방법은 핫 러너(hot runner) 또는 콜드 러너(cold runner) 사출 성형법일 수 있는 사출 성형이다. 상기 공정에 대해 적절한 사출 성형기가 공지되어 있다.

약제학적 제형은 상기 기술된 바와 같이, 약제학적으로 허용가능한 중합체 물질로 제조된 벽에 의해 적어도 하나의 인접 구획과 경계를 이루고 물리적으로 분리된 다수의 캡슐 구획을 포함할 수 있고, 인접 구획은 조립된 제형으로 함께 연결되며 적어도 환자에게 투여되기 전에는 약물 물질을 함유하는 적어도 하나의 구획을 연결함으로써 함께 유지된다. 적절하게는, 상기 제 1 실시태양의 조립된 제형에는 적어도 2개, 예를 들면, 3개의 상기 캡슐 구획이 존재한다. 3개 이상의 상기 구획은 조립된 제형에, 예를 들면, 라인의 대향 말단의 2개의 말단 구획, 및 적어도 하나의 중간 구획을 포함하는 배열로 선형으로 배치될 수 있다. 적절하게는, 상기 2개의 캡슐 구획이 존재할 수 있다. 적절하게는, 상기 2개의 캡슐 구획 중 하나는 지효성 방출 성분인 물질로 제조될 수 있는 바, 즉, 캡슐 구획이 장에 도달하였을 때, 캡슐 구획은 용해되고, 파열되거나, 다

르게는, 파괴되어 그의 내용물을 방출하게 된다. 적절하게는, 상기 2개의 캡슐 구획 중 또 다른 하나는 즉시 방출형 성분인 물질로 제조될 수 있는 바, 즉시 또는 효과적으로 즉시, 예를 들면, 그 구획이 입 또는 위에 있을 때 그의 내용물을 방출하게 된다.

하나 이상의 캡슐 구획, 예를 들면, 캡슐 구획 모두는 실질적으로 원통형일 수 있으며, 원통형이란 용어는 중축에 대하여 원, 타원 또는 편원 단면을 갖는 형상, 및 예를 들면, 그의 범위의 적어도 일부에 대하여 원주형으로 점점 가늘어진 측면을 갖는, 테이퍼링(tapering) 또는 평행인 형상을 포함한다. 실질적으로 원통형 캡슐 구획에는 그의 종방향으로 배치된 말단 중 하나 또는 둘 모두에서 연결가능한 부분이 제공될 수 있는 바, 조립된 제형은 또한 전체적으로는 실질적으로 원통 형상일 수도 있다.

적절하게, 메타크릴산 공중합체(예를 들면, 유드라지트 E®, 유드라지트 E 100®, 유드라지트® L 및(또는) 유드라지트® S), 폴리(메트)아크릴레이트 공중합체(예를 들면, 유드라지트® 4135F 및 4155F), 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체(예를 들면, 유드라지트® RL 및(또는) 유드라지트® RS)는 열 용융 압출 및 사출 성형에 사용된다. 폴리(메트)아크릴레이트 공중합체 군, 예를 들면, 유드라지트® RS 100 또는 RL 100이 본 발명의 실시태양이다.

장액에 용해될 수 있고 캡슐로 형성될 수 있는 아크릴산 및(또는) 메타크릴산계 중합체는 예를 들면, 본원에 그의 전문이 참고로 인용되어 있는 US 5,705,189(뮌 게엠베하(Roehm GmbH))에 개시되어 있다. 상기 폴리(메트)아크릴레이트 공중합체는 압출 가능하고 캡슐 절반으로 사출 성형되며, 여기서, 아크릴산 및(또는) 메타크릴산의 비는 일반적으로 공중합체 중 20% w/w 이상이였다(실시예 1-8). 이들 실시예에서, 글리세롤 모노스테아레이트는 단독의 이형제로서 중합체를 기준으로 1-6 %wt로 첨가되었다. 르만(Lehmann) 특허는 혼화되지 않은 중합체 단독으로서는 사출 성형에 적절하지 않지만, 활택제와 함께 혼화될 경우, 그 안에서 캡슐 셀을 제조할 수 있음을 교시하고 있다.

유드라지트 RS 100 또는 RL 100을 사용하여 단일 캡슐 또는 다중 구획 제형으로 조립하기 위한, 사출 성형된, 비변형성의 비틀리지 않은 캡슐/서브-유니트 성분을 생산하기 위해서, 1종 이상의 활택제 및 용해 조절제가 사출 금형으로부터 방출 시키기에 유용하다는 것이 확인되었다.

제조사인 뮌 파마(Rohm Pharma.)에 의해, 과립이 수불용성인 중합체 유드라지트 RL 100은 고도로 투과성이고 pH와 독립적인 중합체인 것으로서 기술되어 있다. 유드라지트 RS 100 또한 투과성이 낮고 pH와 독립적인 중합체 과립으로서 수 불용성인 것으로 기술되어 있다. 대조적으로, 유드라지트 4135F/4155F는 예를 들면, 결장과 같이 pH가 7 초과인 경우에만 용해되는 바, 따라서, 이는 지효성 또는 지연성 방출 성분으로서 사용하기 적절하고, 중합체 유드라지트 E 100은 산에서 용해되고 즉시 방출형 성분으로서 사용하기 적절하다.

상기 및 다른 약제학적으로 허용가능한 중합체는 미국 약사회 및 영국 약학회에 의해 공동 발행된 제약 부형제 편람 [Handbook of Pharmaceutical excipients]에 상세히 기재되어 있다.

RL 100 중합체는 제한하는 것은 아니지만, 팽윤제, 예로서, HPMC, HPC 등; 계면활성제, 예로서, SDS 또는 플루로닉(Pluronic) 군 제제; 소공-형성제(pore-forming)/채널링제(chanelling agent), 예로서, 락토오스 또는 PEG; 공-혼화(co-blending)를 위한 추가의 중합체, 예로서, RS 100; 및 미기후(microclimate) pH 조건을 조절하기 위한 추가의 완충제를 포함하는 추가의 부형제와 함께 혼화된다.

하나의 실시태양에서, 본 발명은 예로서, 클루셀(Klucel)®과 같이 허큘레스 인코포레이티드(Hercules Incorporated) 계열의 아칼론(Aqualon)에 의해 시판되고 있는 것과 RL 100의 공-혼화물이다. 클루셀 HPC는 사용 용도에 따라 결정되는 다양한 등급으로 생산된다. 적절한 클루셀 중합체는 클루셀 EF, 클루셀 JH, 클루셀 LF, 및 클루셀 GF이다. 클루셀 E의 점성 범위는 150-700(EF 팜(pharm)/EXF 팜에 대하여 300-6-mPas)이고, 분자량은 약 80,000이고; J의 점성은 150-400이고 분자량은 약 140,000이고, L의 점성 범위는 75-150이고, 분자량은 약 95,000이고; G의 점성 범위는 75-400이고, 분자량은 약 370,000이다.

열가소성 중합체를 혼화물에 가함으로써 접합 조건에 대한 감수성을 감소시키고, 수화 전 및 수화 후의 신장성(tensile property)을 개선시키고 pH 1 내지 6에서의 중합체의 팽윤성을 더욱 강화시킬 수 있다.

공-혼화물 제제는 본원에 기술된 바와 같이 여전히 추가의 부형제를 필요로 하는 것으로 간주되고 있다. 상기와 같은 부형제 중 하나는 활택제, 예로서, 스테아릴 알코올이다.

상기 공혼화된 중합체는 다수의 조건하에서 혼화되지 않은(non-blended) 중합체 조성물보다 현저하게 더욱 잘 수화되고 팽윤되는 셀을 제조한다는 것이 확인되었다. 이는 용해 재현성이 현저히 개선되어 있고; 캡슐 셀의 방출은 접합 세팅에 의해 보다 덜 영향을 받으며; 수화 프로파일은 증진됨으로써 용해시의 구조적 보전성(integrity)은 저하되고; 생성된 셀의 외형, 및 신장성은 우수한 제제를 제조한다.

유드라지트 RL 100 공-혼화된 성분은 추가로 장기간의 저장 조건후에도 안정적인 것으로 밝혀졌다.

중합체 조성물은 먼저 용융 압출 공정에서 용융되고, 용융 유동성, 강도, 위약성, 및 다른 성형적 특징을 보조하기 위하여 추가의 첨가제 또는 부형제를 포함할 수 있고, 이들 추가의 부형제는, 제한하는 것은 아니지만, 가소화제, 흡수 증진제, 추가의 계면활성제, 향미제, 염료 등을 포함한다고 간주되고 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 유드라지트 RL 100 또는 RS 100 및 활택제, 예로서, 스테아릴 알코올을 포함하는, 용융 압출용 약제학적 조성물이다.

본원의 조성물은 다양한 벽-두께를 갖도록 성형될 수 있지만, 캡슐 또는 성분의 벽-두께는 약 0.3 내지 약 0.8mm인 것이 바람직하고, 0.5mm가 적절하다. 그러나, 원하는 방출 프로파일에 따라 용해 성능은 벽 두께를 더욱 적절하게 적합화할 것이다. 성분이 비틀어지는 것을 감소시키기 위해서는 벽 두께를 증가시키는 것이 필요할 수 있고, 이외에도 추가의 부형제를 조절하는 것이 필요할 수 있다.

중합체 폴리메타크릴레이트, 유드라지트 RL 100 또는 RS 100은 약 10 내지 약 80% w/w의 양으로 제형내에 존재한다. 또 다른 실시태양에서, 유드라지트 RL 100 또는 RS 100은 약 20 내지 약 50% w/w의 양으로 존재한다. 또 다른 실시태양에서, 유드라지트 RL 100 또는 RS 100은 약 20 내지 약 40% w/w의 양으로 존재한다.

언급한 바와 같이, 중합체 물질(들)은 그의 성질을 개질시키고 그것을 각종 용도에 적합하게 하기 위하여, 제한하는 것은 아니지만 계면활성제, 흡수 증진제, 활택제, 가소화제, 용해 조절제, 가공제, 착색제, 향미제 및 감미제를 비롯한 다른 물질을 포함할 수 있다. 계면활성제의 제제로의 혼입은 제제/혼화물의 점도 및 표면 장력을 낮추는데 필요하거나 바람직할 수 있지만, 다량인 경우에는 생성된 제형의 품질에 부작용을 나타낼 수 있다. 계면활성제 선택은 반드시 유용한 기준은 아니지만, HLB 수치에 의해 좌우될 수 있다. 트윈(Tween)® 80(HLB=10), 플루로닉 F68(HLB=28) 및 SDS(HLB>40)와 같은 HLB 계면 활성제가 본원에 유용하긴 하지만, 플루로닉 F92 및 F127과 같은 낮은 HLB 수치를 갖는 계면활성제 또한 사용될 수도 있다. 미국 BASF에 의해 제조된 플루로닉은 폴록사머(POLOXAMER)의 유사물을 갖는다. 예를 들면, 플루로닉 F68의 분자량은 8,400이다. 플루로닉 F127의 분자량은 12,600이다. 플루로닉은 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체이다.

계면활성제는 또한 올리고머 표면 개질제로 불릴 수도 있으며 제한하는 것은 아니지만, 플루로닉스®(에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체이고, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체로도 언급됨); 레시틴, 에어로졸 OT®(소듐 디옥틸 설포숙시네이트), 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥실 40® 수소화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 즉 폴리소르베이트, 예를 들면, 트윈 20, 60 & 80과 같은 트윈®, 소르비탄 지방산 에스테르, 즉 소르비탄 모노라우레이트, 모노올레이트, 모노 팔미테이트, 모노스테아레이트 등, 예를 들면, 스펜(Span)® 또는 아를라셀(Arlacel)®, 엠소르브(Emsorb)®, 캡멀(Capmul)®, 소르브에스테르(Sorbestar)®, 트리톤 X-200, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 비타민 E-TPGS®(d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 수크로오스 지방산 에스테르, 예를 들면, 수크로오스 스테아레이트, 수크로오스 올레이트, 수크로오스 팔미테이트, 수크로오스 라우레이트, 및 수크로오스 아세테이트 부티레이트 등; 및 그의 배합물 및 혼합물을 포함한다.

적절하게 제제는 임의로 약 0 내지 약 10% w/w의 계면활성제(들)를 함유한다. 본원에서 사용하기 적절한 계면활성제는 소듐 도데실 설페이트(SDS)로도 언급되는 소듐 라우릴 설페이트 또는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 적절한 계면활성제는 비타민 E-TPGS®, 소듐 라우릴 설페이트, 수크로오스 지방산 에스테르, 레시틴, 및 플루로닉 균을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, SDS(텍사폰(Texapon) K-12®) 또는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체가 본 제제에 사용될 경우, 이는 2중량% 미만, 적절하게, 1중량% 미만의 양으로 존재한다.

적절하게 선택하다면, 중합체 담체 또는 올리고머 표면 개질제는 그 스스로 흡수 증진제로서 작용할 수 있다. 본원에 사용하기에 적절한 흡수 증진제는, 제한하는 것은 아니지만, 키토산, 레시틴, 락틴, 수크로오스 지방산 에스테르, 예를 들면, 스테아르산, 올레산, 팔미트산, 라우르산으로부터 유도된 것, 및 비타민 E-TPGS; 및 그의 배합물 또는 혼합물을 포함한다. 적절하게, 흡수 증진제는 약 0 내지 약 20% w/w의 범위로 존재한다.

가소화제는 조성물의 용융 특징을 돕는데 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 가소화제의 예는 트리에틸 시트레이트(TEC), 트리아세틴, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트(ATEC), 아세틸 트리부틸 시트레이트(ATBC), 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트(DBS), 디에틸 프탈레이트, 비닐 피롤리돈 글리콜 트리아세테이트, 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 또는 피마자유; 및 그의 배합물 또는 혼합물이다. 중합체 물질은 가소화제가 사용하기에 적절한지를 결정할 것이다. 적절하게, 가소화제는 약 0 내지 20% w/w의 양으로 존재한다. 본 발명의 실시태양에서, 가소화제는 약 0 내지 5% w/w의 양으로 존재한다. 본 발명의 하나의 실시태양은 상기 기술된 바와 같은 가소화제를 첨가하지 않으면서, 유드라지트 RL 100 또는 RS 100 제제의 사출 성형된 셀을 형성하는 능력이다.

방출 조절을 돕는 용해 조절제, 또는 물질은 캡슐/셀/링커/성분의 부식 및(또는) 팽윤 특징을 변화시킨다. 다수의 상이한 종류의 제제, 예를 들면, 공지된 봉해제, 대표적으로 "익스플로탭(Explotab)"(글리콜산 나트륨 전분), "콜리돈(Kollidon)-CL"(가교-결합된 PVP), BASF로부터 시판되는 콜리돈 VA64(코포비돈), 스타치(Starch) 1500, 팽윤제, 예를 들면, 주로 낮은 K값(K-15, K-25, 및 K-30 내지 K-90)을 가진 등급인, ISP-플라스돈 또는 BASF-콜리돈에 의해 제조되는 폴리비닐 피롤리돈(PVP, POVIDONE으로서도 알려짐, USP), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스 유도체, 저분자량 용질과 같은 흡상제, 예를 들면, 만니톨, 락토오스 및 전분; 무기 염, 예를 들면, 염화나트륨(전형적으로 5-10%)이 사용될 수 있다.

콜리돈 VA 64, 또는 코포비돈은 또한 코폴리비돈, 코포비도늄, 코포비돈(copovidone) 또는 코포비돈(copovidon)으로서 공지되어 있으며, 소정 비율의 두 단량체, 즉 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트로 이루어진다.

본원에서 사용하기 위한 또 다른 부류의 용해 조절제는 팽윤성 고체로서 공지되어 있고, 제한하는 것은 아니지만, 폴리(에틸렌)옥사이드, 셀룰로오스 유도체, 예로서, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트; 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 예로서, 저분자의 것, 예로서, 클루셀 EF 및 LF 등급, 및 저분자의 것과 고분자 등급의 것, JF 또는 GF의 혼합물; 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 및 다른 하이드록시알킬셀룰로오스 유도체를 포함한다. 적절하게, 용해 조절제로서 사용되는 팽윤성 고체는 약 10 % 내지 약 70% w/w 범위이다. 또 다른 실시태양에서, 팽윤제는 약 20 내지 약 65% w/w, 적절하게, 약 50% w/w의 양으로 존재한다.

다른 적절한 용해 조절 부형제는, 제한하는 것은 아니지만, 비-환원성 당 부류, 예로서, 자일리톨, 또는 만니톨을 포함하고, 이는 약 2.5 내지 약 15% w/w의 범위로 존재한다. 또한, 본원에서는 수용성 충전제 부류, 예로서, 락토오스, 락티톨, 말티톨, 소르비톨 또는 다르게는 유기산, 예로서, 말산, 시트르산 또는 숙신산이 포함되며, 적절하게, 상기는 약 5 내지 약 70% w/w의 범위로 존재한다. 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 수용성 충전제는 약 5 내지 약 20% w/w의 양으로 존재할 수 있다.

적절한 용해 조절 부형제의 또 다른 군은 일반적으로 봉해제로 언급되는 제제, 예로서, 전분 글리콜산 나트륨, 크로스카멜로오스 나트륨 NF(FMC에 의해 생산된 Aci-Di-Sol®), 코포비돈, 및 크로스코포비돈(가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈); 및 그의 배합물 또는 그의 혼합물이다. 적절하게, 상기 부류의 봉해제는 약 10 내지 40%, 더욱 바람직하게 약 20 내지 30% w/w의 범위로 존재한다. 더 많은 부류의 용해 조절 부형제중 하나만이 단독으로 사용될 수 있거나, 서로서로의 혼합물로서 배합되어 사용될 수 있고, 이는 약 2.5 내지 약 70% w/w의 범위라고 간주된다.

상기 배합물은 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 락토오스이다. 일반적으로 가공 보조제로서 분류되는 추가의 시약은 활석과 같은 강화제를 포함한다. 적절하게는, 가공 보조제는 약 0 내지 약 10% w/w로 존재한다. 또 다른 실시태양에서, 가공 보조제는 약 0 내지 약 5% w/w로 존재한다.

본원에 사용하기에 적절한 성형 가공 활택제 또는 활제(glidant)는 제한하는 것은 아니지만, 스테아릴 알코올, 스테아르산, 글리세롤 모노스테아레이트(GMS), 활석, 스테아르산 마그네슘, 이산화규소, 무정형 규산, 및 혼연 실리카; 및 그의 배합물 또는 혼합물을 포함한다. 활택제는 주로 조성물에 대한 유동 촉진제로서 작용한다. 본 발명의 하나의 실시태양은 적절한 활택제로서 스테아릴 알코올을 사용하는 것이다. 적절하게, 시판되는 등급의 스테아릴 알코올, 예를 들면, 크로다콜(Crodacol) S95(크로다 올레오케미칼스(Croda Oleochemicals))가 본원에서 사용된다. 활택제 물질은 또한 분쇄하기에 적절해야 한다. 제제내에 존재하는 활택제의 양은 약 0 내지 약 30% w/w이다. 또 다른 실시태양에서, 활택제는 약 10 내지 약 25% w/w로 존재한다. 또 다른 실시태양에서, 활택제는 약 10 내지 15% w/w로 존재한다.

스테아릴 알코올은 그것이 성형 가공 활택제로서 작용하지만 성형 변형, 즉 고온 연질 셀이 금형에서 꺼내어질 때 다중투약 구획 셀의 찌그러짐을 야기시키지 않는다고 밝혀졌다. 활택제/유동 촉진제로서 사용가능한 또 다른 대체 물질은 레시틴(천연물)이다. 적절하게는, 본원에 사용하기 위한 활택제는 임의의 금속 이온 오염을 도입하지 않는다.

본 발명의 하나의 실시태양은 스테아릴 알코올, 1종 이상의 팽윤성 고체, 및 중합체 유드라지트 RL 100의 배합물이다. 임의로, 제제는 계면활성제, 예로서, 2% w/w 이하 또는 1% 이하의 SDS를 추가로 포함할 수 있다. 팽윤성 고체는 중합체 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스의 혼화물일 수 있다.

본 발명의 최종 산물, 즉 캡슐, 및(또는) 다중- 또는 서브-유니트는 중합체 물질들이 보다 용이하게 접합할 수 있도록 하는 물질을 중합체 물질중에 추가로 포함할 수 있다. 서브-유니트는 추가로 구조적 성질을 제공받을 수 있고(있거나) 더욱 용이하게 단순한 기계적 연결에 의해 연결될 수 있거나 함께 접합할 수 있도록 제조되는 중합체 물질내 물질을 포함한다. 이를 돕기 위한 적절한 물질은 중합체의 레이저 에너지 흡수를 돕는 불투명제 물질, 예로서, 탄소(예로서, 0.2-0.5%), 산화철 또는 이산화 티탄(예로서, 0.5-1.0%)을 포함한다. 불투명제 물질은 일반적으로 안전한 것으로 간주된다.

예를 들면, 다수의 서브 유니트, 예로서, 캡슐 구획, 고체 서브-유니트 각각, 또는 그의 조합물은 동일하거나 상이한 중합체(들)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 다수의 서브 유니트, 예로서, 캡슐 구획, 고체 서브-유니트 각각, 또는 그의 조합물은 동일하거나 상이한 약물 물질을 포함할 수 있다. 예를 들면, 각각의 서브-유니트는 동일한 약물 물질을 함유할 수 있지만, 상이한 속도로, 환자에 투여된 후 상이한 시간에, 또는 환자의 위장계의 상이한 위치에 내용물을 환자의 위장관내로 방출할 수 있다. 다르게는, 각각의 서브-유니트는 상이한 약물 물질을 함유할 수 있고, 이들 각각은 동일하거나 상이한 속도로, 투여후 동일하거나 상이한 속도로 환자의 위장계의 동일하거나 상이한 위치로 방출될 수 있다.

예를 들면, 2개 이상의 서브-유니트, 예로서, 2개의 캡슐 구획은 각각 상이한 약물 물질, 및(또는) 상이한 약물 물질 제제, 및(또는) 상이한 제제내 동일한 약물 물질을 포함함으로써, 2개 이상의 약물 물질 또는 제제의 배합물이 환자에게 투여될 수 있도록 할 수 있다.

본 발명의 제형은 그의 약물 물질 내용물 및(또는) 약물 물질 내용물의 방출 특징이 상이한 서브-유니트를 함께 조립하여 특정 투여 요건에 적합화된 제형을 제공할 수 있다.

각 서브-유니트의 크기 및 형상 및 결과적으로 전체 조립된 제형의 크기 및 형상은 그 안에 함유시키고자 하는 물질의 성질 및 양, 및 의도하는 투여 방식 및 의도된 수혜자에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면, 경구 투여용 제형의 형상 및 크기는 경구 투여용으로서 공지된 캡슐의 것과 유사할 수 있다.

제형은 특히 경구 투여에 적절한 하나 이상의 약물 물질을 함유하는 경구용 제형으로 제시되는데 적절하고, 상기 약물 물질의 모든 타입에 적절한 것으로 보인다.

임의의 캡슐 구획에 함유된 약물 물질(들)은 임의의 적절한 형태, 예를 들면, 분체, 과립제, 압축분, 미세캡슐, 겔, 시럽 또는 액제로서 존재할 수 있지만, 단, 캡슐 구획의 벽 물질은 후자의 세가지 형태의 액제 내용물에는 충분히 불활성이다. 구획의 내용물, 예를 들면, 약물 물질은 캡슐을 충전시키기 위해 통상적으로 사용되는 것과 같은 표준 방법, 예를 들면, 도제이팅(dosating) 핀 또는 다이 충전에 의해 구획 내로 도입될 수 있다.

서브-유니트는 그의 약물 물질 내용물의 방출 특징 면에서 서로 상이할 수 있으며, 방출은 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 고체 서브-유니트 및(또는) 캡슐 구획은 실질적으로 즉시 방출형, 즉, 실질적으로 소화 즉시 또는 위에 도달하였을 때 즉시 약물 물질 내용물을 방출하는 것일 수 있다. 이는 예를 들면, 약물 물질 내용물을 실질적으로 즉시 방출하도록 용해, 붕해 또는 다르게는 파괴되는 매트릭스 중합체 또는 캡슐 구획 벽에 의해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 즉시 방출 서브-유니트는 바람직하게는 캡슐 구획인 것에 의해 제공된다.

예를 들면, 하나 이상의 고체 서브-유니트 및(또는) 캡슐 구획은 지효성 방출 서브-유니트일 수 있다. 이들은 중합체의 벌크 매트릭스가 박막 캡슐보다 더욱 서서히 용해 또는 분산되어 그의 약물 물질 내용물을 방출시키므로 고체 서브-유니트인 것이 바람직하다.

예를 들면, 하나 이상의 고체 서브-유닛 및(또는) 캡슐 구획은 예를 들면, 환자의 위장관 계통 내의 미리 결정된 특정 지점에서 그의 약물 물질 내용물을 방출시키는 박동성 방출형 서브-유닛일 수 있다. 이는 상기한 유드라지트® 중합체와 같이 한정된 pH 환경에서만 용해되거나 분산되는 중합체 물질의 사용에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들면, E 100은 산 불안정성이다.

예를 들면, 상기 기술된 캡슐 구획-링커-캡슐 구획 제형에서, 하나의 캡슐 구획은 효과적으로 즉시 방출되고 다른 것은 지속, 지연 또는 박동성으로 방출될 수 있다. 이를 위하여, 예를 들면, 하나의 캡슐 구획은 캡슐 구획이 그의 약물 물질 내용물을 위 또는 소화관의 상부에서 방출하도록 하는 중합체 물질로 제조될 수 있으며, 링커(제 2 구획에 대한 밀폐장치로서 작용함) 및 제 2 구획 자체는 물질, 예를 들면, 그의 약물 물질 내용물을 장 환경에서만 방출하는 상기한 장용성 중합체로 제조될 수 있다.

서브-유닛이 그의 약물 물질 내용물을 방출하는 위장관 내의 위치 또는 시점에 대한 결정은 예를 들면, 서브-유닛 물질, 예를 들면, 고체 서브-유닛 매트릭스 중합체 또는 캡슐 구획 벽 물질의 성질에 의해 이루어질 수 있거나, 또는 밀폐장치에 의해 밀폐되는 말단 구획의 경우에는 밀폐장치 물질의 성질에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들면, 상이한, 예를 들어 인접한 구획의 벽은 상이한 약물 물질 방출 특징을 갖는 상이한 구획을 부여하기 위하여 상이한 중합체 또는 다르게는 그의 용해 또는 붕해 특징이 상이한 중합체로 제조될 수 있다. 유사하게, 상이한, 예를 들어 인접한 고체 서브-유닛의 중합체 매트릭스 물질은 상이한 약물 물질 방출 특징을 갖는 상이한 구획을 부여하기 위하여 상이한 중합체 또는 다르게는 그의 용해 또는 붕해 특징이 상이한 중합체로 제조될 수 있다.

예를 들면, 매트릭스, 벽 또는 밀폐장치 물질은 위에서 약물 물질을 방출하도록 위 pH에서 용해 또는 분산되는 중합체일 수 있다. 다르게는, 상이한 구획의 벽 물질은 상이한 바, 다른 구획은 상이한 방출 특징을 가질 수 있다.

예를 들면, 고체 서브-유닛 또는 캡슐 구획은 각각 장에서 약물 물질을 방출하도록 소장 또는 대장의 pH에서 용해 또는 분산되는 장용성 중합체를 포함하는 매트릭스 또는 벽 또는 밀폐장치를 가질 수 있다. 상기의 적절한 중합체는 예를 들면, US 5,705,189를 참고로 상기한 바 있다.

추가로 또는 다르게는 벽 물질은 구획 사이의 두께가 상이할 수 있는 바, 벽이 더 두꺼운 구획은 더 얇은 벽의 구획보다 더욱 서서히 파괴된다.

추가로 또는 다르게는, 구획 벽 또는 밀폐장치는 우선적으로 용해되는 약한 면 또는 지점을 가질 수 있고, 이로써 약물 물질 내용물의 방출 개시 시간 및(또는) 방출 속도를 결정할 수 있다. 예를 들면, 그러한 약한 지점은 구획 벽 또는 밀폐장치에 홈, 예를 들면, 작은 홈, 예를 들면, 레이저 드릴 홈을 포함할 수 있으며, 이들 홈은 소화관 내의 미리 결정된 지점에서 용해되는 중합체 물질, 예를 들면, 장용성 중합체 물질의 필름으로 밀폐되고(되거나) 덮여진다. 예를 들면, 그러한 약한 지점은 캡슐 구획이 형성되는 성형 작업중에 형성되는 캡슐 구획 벽중 얇은 부분을 포함할 수 있다.

서브-유닛은 추가로 또는 다르게는 그의 약물 물질 방출 특징을 변형시키는 표면 또는 상이한 구조적 특징을 가질 수 있다. 예를 들면, 고체 서브-유닛에는 큰 표면적을 형성하기 위해 내부 공동 또는 채널이 제공될 수 있다. 예를 들면, 고체 서브-유닛은 중공 원통, 도넛 또는 토로이드(toroid) 형태일 수 있고, 그 형상은 액체 매질에서 1차 용해 또는 부식되기 쉬우며, 따라서 그 안에 분산된 약물 물질 내용물이 1차 방출되기 쉬운 것으로 공지되어 있다.

본원에서 기술되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 약제"는, 제한하는 것은 아니지만, 약물 물질, 단백질, 펩티드, 핵산, 영양제를 포함한다. 본원에서 기술되는 바와 같이, 상기 용어는 치료학적 활성제, 생체활성제, 활성제, 치료제, 치료학적 단백질, 진단제, 또는 약물 물질(들)을 포함하고, 이는 [European Union Guide to Good Manufacturing]로부터의 가이드라인을 따른다. 상기 물질은 약물 물질학적 활성 또는 질환의 진단, 치료, 완화, 치료법, 또는 예방법에서 다른 직접적인 효능을 제공하기 위하거나, 신체의 구조 및 작용에 영향을 주기 위한 것이다. 물질은 또한 진단제, 예로서, 영상제 및(또는) 방사능 표지된 화합물을 포함할 수 있다. 포유 동물, 또는 인간에서 사용될 수 있다. 약물 물질학적 활성은 질환 상태를 예방하거나 치료하기 위한 것일 수 있다. 본원의 제제는 소분자 치료제, 및 펩티드 및 단백질 둘 모두를 포함한다. 본원에 기술된 약제학적 조성물은 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 활성제, 생체활성제, 활성제, 치료제, 치료학적 단백질, 진단제, 또는 그 안에 분배되어 있는 약물 물질(들) 또는 성분들을 포함할 수 있다.

본원에 사용되어 있는 바, 용어 "활성제", "약물 물질 성분" 또는 "약물 물질"은 상호교환적으로 사용된다.

활성제의 수용성은 미국 약전에 의해 정의된다. 그러므로, 본원에 정의된 바와 같은 아주 잘(very) 용해되고, 잘(freely) 용해되고, 용해되고 또한 조금 용해되는 기준에 부합되는 활성제는 본 발명에 포함된다.

적절한 약물 물질은 제한하는 것은 아니지만, 진통제, 항염증제, 구충제, 항부정맥제, 항생제(페니실린 포함), 항응고제, 항우울제, 항당뇨제, 항간질약, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항미코박테리아성 약제, 항종양제, 면역억제제, 항갑상선 약물 물질, 항바이러스제, 항불안 진정제(수면제 및 신경이완제), 수렴제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 혈액 제제 및 대용물, 심근 수축제, 코르티코스테로이드, 기침억제제(거담제 및 점액용해제), 진단제, 이뇨제, 도파민성 제제(항파킨슨제), 지혈제, 면역기능 조정제, 지질 조절제, 근육 이완제, 부교감신경자극흥분제, 부갑상선 칼시토닌 및 비포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사성 의약품, 성 호르몬(스테로이드 포함), 항알레르기제, 흥분제 및 식욕부진약, 교감신경자극흥분제, 갑상선 제제, PDE IV 억제제, NK3 억제제, CSBP/RK/p38 억제제, 항정신병약, 혈관확장제 및 크산틴을 포함한 다양한 공지 약물 물질 부류로부터 선택될 수 있다.

바람직한 약물 물질은 경구 투여 및 정맥내 투여용의 것을 포함한다. 이러한 부류의 약물 물질의 설명 및 각 부류에 속하는 종의 기록은 본원에 그의 전문이 참고로 포함된 문헌 [Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989]에 기재되어 있다. 약물 물질은 시판되고(되거나) 당 업계에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다.

중합체 혼화물은 바람직하게는 공지된 약제학적 중합체로부터 선택될 수 있다. 이들 중합체의 물리-화학적 특징, 및 최종 사출 성형된 성분의 두께는 제형의 설계, 예를 들면, 신속한 용해, 즉시 방출, 지연 방출, 변형된 방출, 예를 들면, 지효성 방출, 조절 방출 또는 박동성 방출 등을 지시할 것이다.

중합체 혼화물은 선택된 성분들이 압출기의 공급 호퍼 내로 공급되는, 열 용융 압출재를 생산하는 공지된 방법에 의해 제조된다. 적절하고 잘 공지되어 있는 장치는 본원의 혼화물의 열 용융 압출재를 생산하는데 용이하게 이용할 수 있다.

다중투여 캡슐 중 초기 방출용 캡슐 또는 성분을 제조하기 위하여(예로서, 2시간대 이하), 본원에 언급된 바와 같은 부형제와 함께 혼화시켜 중합체 유드라이트 RL 100(롬)을 박막 성분 셀(예로서, 본원에 기술되어 있는 것)로 압출시킬 수 있다. 실험부를 통해 알 수 있는 바와 같이, 활택제, 및 하이드록시프로필 셀룰로오스, 또는 HPC 공혼화물을 포함하는 제제는 현재 셀의 비틀어짐이 감소되었거나, 비틀어지지 않고, 금형으로부터 확실하게 재현될 수 있고, 사출될 수 있는, 현재 안정적이고 사출 성형된 성분을 제조할 수 있는 것으로 보여진다.

30 내지 70% 범위의 다양한 퍼센트로 클루셀 HPC를 사용하여 실험을 실시하고 용해 시간을 달리하여 시험하였다. 대략 26% 내지 63%의 클루셀을 함유하는 제제가 인공 위액 및 인공 장액에서 유사한 용해 시간(<2시간)을 갖는 것으로 밝혀졌다.

방출을 일정하게 하기 위하여, 약제학적 제제는 다양한 친수성 부형제를 포함한다. 바람직하게는, 친수성 부형제는 압출 온도에서 용융되지 않는 것, 예를 들면, 락토오스, 무기 염, HPC, HPMC, 예를 들면, 파마코트 603(유리 전이 온도가 175°C인 HPMC)이다. 언급된 바와 같이, 팽윤성 고체는 분자량에 의한 많은 등급, 예를 들면, HPC의 95K, 또는 80K 등급으로 시판되고 있다. HPC의 분자량의 변화는 예를 들면, 셀을 수화시키는 능력을 유지해야 하지만, 수화 속도가 더 느려질 수 있고, 즉 팽창 속도가 저하될 것이다. 그러므로, 셀의 용해 시간 및 그 안의 성분의 방출은 더 장기적으로 이루어질 수 있다. 다양한 퍼센트로 클루셀® HPC를 사용하여 실험을 실시하고 용해 시간을 달리하여 시험하였다. 대략 40% 내지 70%의 클루셀®을 함유하는 제제가 유사한 용해 시간을 갖는 것으로 밝혀졌다.

활택제, 예로서, 스테아릴 알코올을 포함하는 것은 유동성을 증진시킨다. 스테아릴 알코올의 비율을 높일 경우 유동성은 증가하고, 이로써 더욱 박층의 벽이 성형될 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 제제는 임의로 계면활성제, 및 붕해제를 포함할 수 있다.

실시예

본 발명은 이제 하기 실시예를 참고로 설명될 것이며, 그 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 예시적인 것으로 해석되어야 한다. 모든 온도는 섭씨 온도이며, 모든 용매는 달리 언급하지 않는 한, 사용가능한 최고 순도를 갖는다.

실시예 1

본원에서 기술된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 중합체 조성물을 사용하는 다요소 약제학적 제형의 제조. 실시예 1은 다양한 다요소 캡슐 및 적절한 서브-유니트를 성형하기 위하여 사용되는 일반 공정을 기술할 것이다. 추가의 약제학적 조성물을 하기에 나타내고 기술한다.

품목 번호	물질	% w/w
1.	암모늄 메타크릴레이트 공중합체 (유드라지트 RL 100)	25.0
2.	하이드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀 GF)	50.0
3.	락토오스 모노하이드레이트	13.0
4.	스테아릴 알코올, 분쇄됨	12.0
	전체	100

적절한 혼화기를 사용하여 하기의 것들을 혼합하여 균질 분말 혼화물을 형성하였다:

품목 2. 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 GF)

품목 3. 락토오스 모노하이드레이트

품목 4. 스테아릴 알코올, 분쇄됨

스트랜드 냉각 장치 및 펠릿 제조기와 함께 펠릿 공급기 및 분말 공급기가 장치된 적절한 공-회전 이축 스크류 열 용융 압출기를 셋팅하였다. 사출 성형기 내에 선택된 금형을 피팅하였다. 일례의 공정 파라미터는 하기와 같다:

압출기:

스크류 속도 150rpm(100-500rpm 범위)

대역(zone) 1의 온도(공급 대역) 50℃(30-75℃ 범위)

대역 2의 온도 95℃(85-130℃ 범위)

대역 3의 온도 100℃(90-135℃ 범위)

대역 4의 온도 110℃(95-140℃ 범위)

대역 5의 온도 115℃(100-145℃ 범위)

스트랜드 다이의 온도 120℃(105-150℃ 범위)

펠릿 공급기 0.25kg/시간(0.2-1.8kg/시간)

분말 공급기 0.75kg/시간(0.2-1.8kg/시간)

스트랜드 냉각 장치: 사용된 압출 속도에 대해 적절함

펠릿 제조기: 사용된 압출 속도에 대해 적절함

사출 성형기: 기계 유형 및 펠릿 제제에 좌우되는, 적절한 사출/냉각 시간, 온도 및 사출 압력

압출기를 적절한 온도로 예열하였다. 펠릿 공급기에 암모늄 메타크릴레이트 공중합체(유드라지트 RL 100)를 적재하고 분말 공급기에 혼화물을 적재하였다. 압출기의 스크류 회전을 개시시킨 후, 2개의 공급기에 시동을 걸었다. 냉각 장치를 따라 압출된 스트랜드를 펠릿 제조기로 처리하고 형성된 펠릿을 수거하였다.

적절한 기계를 세팅하고 사출 성형기를 예열하였다. 호퍼(hopper)에 펠릿을 적재하고 다요소 유니트를 성형하였다.

추가 실시예 또는 이 실시예의 실시태양은 동일한 공정 단계를 사용하지만 아래에 나타난 상이한 제제를 사용하여 제조되었다.

본 실시예들로부터 생성된 셀은 본원에서 앞서 기술된 바와 같이, 유드라지트 4135F, 10% 하이프로멜로오스(HPMC)-과마코트 603(신에츠 케미컬 컴퍼니(Shin-etsu Chemical Company)), 및 12% 스테아릴 알코올을 포함하는 조성물을 갖고, 최대 접합 강도를 사용하여 링커 유닛과 함께 접합시켰다. 달리 언급하지 않는 한, RL 100 셀에 대한 표준 접합은 -2.50mm, 100% 진폭이다.

셀 두께와 관련하여, 벽 두께에 대해 달리 언급하지 않는 한, 셀 두께는 0.5mm이다.

적용할 수 있다면 접합된 캡슐은 USP2 또는 USP3 용해 기기를 사용하여 시험하였다.

실시예 2

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	25.00
클루셀 GF	50.00
락토오스	13.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건

압출/사출 성형: 압출 - 1kg/hr 다이 온도 120°C, 150rpm 스크류, 토크(torque) 46%, 다이 압력 5바; 사출 성형 - 부분 충전된 2/4 0.5mm 벽 구역 셀, 다른 핀으로부터의 완전 성형; 185°C의 프로브 온도.

추가 셀 관찰: 다수 균열되어 있거나 불완전하게 성형된 셀, 및 중합체 니트 라인이 모든 셀상에 존재하였다. 또한, 접합 시 파손 정도도 높았다.

USP 2, -2.50mm에서 접합되고 활성 성분을 함유하는 0.5mm의 캡슐 셀을 사용하고; 디스크 싱커(Disc sinker)를 사용하여 pH 1.2 SGF중에서 50rpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대해서 상당 수준으로 재현성이 있고, 34-64분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

실시예 3

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	35.00
클루셀 EF	40.00
락토오스	13.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건

압출/사출 성형: 압출 - 1.1kg/hr 다이 온도 110°C, 200rpm 스크류, 토크 53%, 다이 압력 2바; 사출 성형 - 0.5mm 벽 구역 셀중 1/4에서 균열, 다른 핀으로부터의 완전한 성형, 175°C의 프로브 온도.

USP 2, -2.50mm에서 접합되고 활성 성분을 함유하는 0.5mm의 캡슐 셀을 사용하고; 디스크 싱커를 사용하여 pH 1.2 SGF중에서 75rpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대해서 매우 재현성이 있고, 38-50분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

실시예 4

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	25.00

클루셀 EF	63.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건

압출/사출 성형: 압출 - 1.2kg/hr 다이 온도 110℃, 200rpm 스크류, 토크 35%, 다이 압력 1바; 사출 성형 - 만족스러울 만한 0.5mm 벽 구역 셀, 일부 0.3mm 셀상의 작은 니트 라인, 180℃의 프로브 온도.

추가적 셀 관찰: 성형성 우수, 균열은 극히 적음.

USP 2, -2.5mm에서 접합된 0.5mm의 캡슐을 사용하고; 디스크 싱커를 사용하여 pH 1.2 SGF중에서 50rpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 58 내지 100분으로 가변성인 방출 시간이 입증되었다.

대체 실시태양에서는, 본 실시예로부터의 성형된 0.5mm 셀을 사용하여 필름 코트를 유드라지트 L30D-55에 가하였다. 표준 방법을 사용하여 중량 증가에 의해 6% 필름 코트로 코팅에 적용시키기 위하여 에어로매틱 에어로코터(Aeromatic Aerocoater)를 사용하였다.

USP2 또는 USP3 용해 기기에서는 코팅된 셀을 그의 방출 프로파일에 대하여 시험하지는 않았다.

실시예 5

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	25.00
클루셀 EF	31.50
클루셀 JF	31.50
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건

압출/사출 성형: 압출 - 1.2kg/hr 다이 온도 115℃, 200rpm 스크류; 토크 41%, 다이 압력 4바; 사출 성형 - 만족스러울 만한 0.5mm 벽 구역 셀, 185℃의 프로브 온도.

추가적 셀 관찰: 성형성 매우 우수, 셀은 완전하게 흠이 없고, 접합시 균열은 없음.

USP 2, -2.50mm에서 접합된 0.5mm 캡슐을 사용하고; 디스크 싱커를 사용하여 pH 1.2 SGF중에서 50rpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 매우 재현성이 있고, 36-40분 범위로 분리성을 갖는 것이 입증되었다.

실시예 6

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	25.00
클루셀 EF	50.00
락토오스	13.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건

압출/사출 성형: 0.5mm 셀 필름은 상기 언급한 조건을 사용하여 제조하고, 오파드리 클리어(Opadry Clear) 서브 코트로 코팅한 후, 유드라지트 L30D-55 장용 코트로 코팅하였다. 에어로매틱 에어로코터로 코팅을 수행하고 필름 코트 중량 증가에 대하여 하기와 같이 2개의 군으로 분류하였다: A = 1.5% w/w 서브 코트; B = 2.5% w/w 장용 코트; 및 C = 6.0% w/w 장용 코트.

USP 3, -2.60mm에서 접합되고, 1.5% 서브 코트(A) 및 2.5% 장용 코트(B)와 함께 활성 성분을 함유하는 0.5mm 캡슐 쉘을 사용하고; pH 1.2 SGF중에서 10dpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 매우 재현성이 있고, 40-55분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

대체 실시태양에서는, 본 실시예의 0.5mm 쉘을 오파드리 클리어 서브 코트로 코팅하였다. 에어로매틱 에어로코터로 코팅을 수행하고 캡슐을 필름 코트 중량 증가에 대하여 하기와 같이 2개의 군으로 분류하였다: A = 3.8% w/w 서브 코트; B = 7.0% w/w 서브 코트.

USP3 용해 시험 조건을 사용하여, -2.60mm, 100% 진폭으로 초음파 처리하여 접합된 B군의 7% 메토셀 코팅된 쉘은 시험한 6개의 샘플에 대하여 45-55분 사이에서 매우 재현성이 있는 방출 프로파일을 형성하였다.

또 다른 대체 실시태양에서는, 본 실시예의 0.5mm 쉘을 오파드리 클리어 서브 코트로 막 코팅한 후, 유드라지트 L30D-55 장용 코트로 막 코팅하였다. 에어로매틱 에어로코터를 사용하고, 필름 코트 중량 증가에 대하여 캡슐을 하기와 같이 2개의 군으로 분류하였다: A = 2.5% w/w 서브 코트; B = 7.5% w/w 장용 코트; 및 C = 10.0% w/w 장용 코트

USP3 용해 시험 조건을 사용하여, 10dpm에서 2.5% 서브코트 및 10% L30D55 장용 코트, -2.50mm, 100% 진폭으로 초음파 처리하여 접합된 6개의 샘플 쉘을 시험하였다. 상기 방출 프로파일은 80-125분 사이에서 재현가능한 방출(1 외곽 점)로서 우수한 것으로 간주되었다.

또 다른 대체 실시태양에서는, 본 실시예의 0.5mm 쉘을 에어로매틱 에어로코터를 사용하여 오파드리 클리어 서브 코트로 필름 코팅하였다. 생성된 필름 코트 중량 증가는 하기와 같았다: A = 1.7% w/w 서브 코트; B = 15.3% w/w 장용 코트; C = 21.3% w/w 장용 코트.

USP 3, -2.60mm에서 접합되고, 1.7% 서브 코트(A) 및 15.3% 장용 코트(B)와 함께 활성 성분을 함유하는 0.5mm 캡슐 쉘을 사용하고; pH 1.2 SGF중에서 10dpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 매우 재현성이 있고, 160-190분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

또 다른 대체 실시태양에서는, 상기 제제를 사용하여 제조된 0.3mm 쉘을 오파드리 클리어 서브 코트로 필름 코팅시킨 후, 유드라지트 L30D-55 장용 코트로 코팅하였다(적용 사이의 시간은 약 24 시간). 에어로매틱 에어로코터를 사용하였으며, 필름 코트 중량 증가는 하기와 같았다: A = 2.5% w/w 서브 코트; B = 13.3% w/w 장용 코트.

USP 3, -2.60mm에서 접합되고, 2.5%w/w 서브 코트(A) 및 13.3% 장용 코트(B)와 함께 활성 성분을 함유하는 0.3mm 캡슐 쉘을 사용하고; pH 1.2 SGF(1.5시간), pH 5.5 SIF(0.5시간), 이어서, pH 6.8 SIF(2시간)중에서 10dpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 85-130분 범위로 방출이 입증되었다.

실시예 7

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	25.00
클루셀 EF	61.00
스테아릴 알코올	12.00
이산화티탄	2.00

처리 조건:

압출/사출 성형: 압출 - 1.00kg/hr 다이 온도 105°C, 200rpm 스크류 토크 41%, 다이 압력 1바; 사출 성형 - 만족스러울 만한 0.5mm 벽 구역 쉘; 180°C의 프로브 온도.

USP 3, -2.40mm에서 접합되고 활성 성분을 함유하는 0.5mm의 캡슐 쉘을 사용하고; pH 1.2 SGF중에서 10dpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 가변성이 있고, 34-95분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

실시예 8

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	24.00
클루셀 EF	50.00
스테아릴 알코올	12.00
숙신산	13.00

처리 조건:

압출/사출 성형: 압출 1.00kg/hr 다이 온도 110℃, 200rpm 스크류 토크 46%, 다이 압력 1바, 매끄럽고 '유리질'의 스트랜드. 사출 성형 - 0.5mm: 캐비티(cavity)내의 지속적인 끈적거림. 0.3mm 셀은 시도하지 않았다.

실시예 9

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	24.00
클루셀 EF	50.00
락토오스	13.00
스테아릴 알코올	12.00
SDS	1.00

처리 조건:

압출/사출 성형: 압출 - 0.73kg/hr 다이 온도 110℃, 200rpm 스크류 토크, 41%, 다이 압력 2바; 사출 성형 - 만족스러운 만한 0.5mm 셀, 150℃의 프로브.

USP 2 또는 USP 3 용해 기기에서 본 실시예의 셀을 그의 방출 프로파일에 대하여 시험하지는 않았다.

실시예 10

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	21.60
유드라지트 RS 100	2.40
클루셀 EF	32.00
클루셀 JF	32.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건:

압출/사출 성형: 압출 - 1.5kg/hr; 다이 온도 120℃, 150rpm 스크류; 토크 38%; 사출 성형 - 만족스러운 만한 0.5mm 셀, 180℃의 프로브; 금형내에서 가끔씩 끈적거림.

USP 2, -2.50mm에서 접합되고 활성 성분을 함유하는 0.5mm의 캡슐 셀을 사용하고; 디스크 싱커를 사용하여 pH 1.2 SGF중에서 75rpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 매우 재현성이 있고, 34-48분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

실시예 11

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	2.40
유드라지트 RS 100	21.60
클루셀 EF	32.00
클루셀 JF	32.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건:

압출/사출 성형: 압출 - 1.5kg/hr; 다이 온도 약 120℃, 153rpm 스크류; 토크 35%; 사출 성형 - 만족스러울 만한 0.5mm 셀, 180℃의 프로브; 금형내에서 가끔씩 끈적거림.

USP 2, -2.50mm에서 접합되고 활성 성분을 함유하는 0.5mm의 캡슐 셀을 사용하고; 디스크 싱커를 사용하여 pH 1.2 SGF중에서 75rpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 상당 수준으로 재현성이 있고, 시험한 4개의 샘플에 대하여 46-50분 범위로, 시험한 2개의 샘플에 대하여 84 및 94분으로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

USP 3, -2.45mm에서 접합되고 활성 성분을 함유하는 0.5mm의 캡슐 셀을 사용하고; pH 1.2 SGF(1.5시간), 이어서, pH 6.8 SIF(4.5시간)중에서 10dpm으로 100% 러닝시키는 용해 시험을 통해, 시험한 6개의 샘플에 대하여 매우 재현성이 있고, 55-80분 범위로 분리성을 갖는 방출 프로파일이 입증되었다.

실시예 12

제제	% w/w
유드라지트 RL 100	10.00
시트르산	20.00
클루셀 EF	58.00
스테아릴 알코올	12.00

처리 조건:

압출: 압출 - 1.0kg/hr; 다이 온도 약 110℃; 200rpm 스크류; 및 토크 35%.

본 명세서에 인용된 특허와 특허 출원을 포함하는 모든 간행물은 각각 개별적인 간행물이 충분히 기재되어 있는 것처럼 본원에 참고로 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되어 있는 것처럼 본원에 참고로 인용된다.

본 명세서에 인용된 특허와 특허 출원을 포함하는 모든 간행물은 각각 개별적인 간행물이 충분히 기재되어 있는 것처럼 본원에 참고로 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되어 있는 것처럼 본원에 참고로 인용된다.

상기 기재는 발명을 그의 바람직한 실시태양을 포함하여 충분히 개시하고 있다. 본원에 구체적으로 개시된 실시태양의 변형과 개량은 하기 청구범위의 범위 내에 포함된다. 추가의 노력 없이, 당업자는 전술한 설명을 이용하여 본 발명을 최대한 이용할 수 있을 것으로 판단된다. 그러므로, 본원의 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 예시하는 것으로 해석되어야 한다. 독점권 또는 특권이 청구되는 본 발명의 실시태양은 하기와 같이 정의된다.